



Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

**Fakulteten för veterinärmedicin
och husdjursvetenskap**
Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Patologiska förändringar vid förmaksflimmer hos häst

Nikita Durchbach

*Uppsala
2016*

Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serien: 2016:17

Patologiska förändringar vid förmaksflimmer hos häst

Pathological changes associated with atrial fibrillation in horses

Nikita Durchbach

Handledare: Fredrik Södersten, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Examinator: Eva Tydén, SLU, Institutionen för biomedicin och veterinär
folkhälsovetenskap

Omfattning: 15 hp

Nivå och fördjupning: grund nivå, G2E

Kurstitel: Självständigt arbete i veterinärmedicin

Kurskod: EX0700

Program: Veterinärprogrammet

Utgivningsort: Uppsala

Utgivningsår: 2016

Serienamn: Veterinärprogrammet, examensarbete för kandidatexamen

Delnummer i serie: 2016:17

Elektronisk publicering: <http://stud.epsilon.slu.se>

Nyckelord: Förmaksflimmer, häst, patologi, prognos

Key words: Atrial fibrillation, horse, pathology, prognosis

Sveriges lantbruksuniversitet
Swedish University of Agricultural Sciences

Fakulteten för veterinärmedicin och husdjursvetenskap
Institutionen för biomedicin och veterinär folkhälsovetenskap

INNEHÅLL

Sammanfattning	1
Summary	2
Inledning.....	3
Material och metoder	3
Litteraturoversikt.....	3
Hjärtats anatomi	3
Hjärtats fysiologi.....	4
Förmaksflimmer	5
Olika typer.....	6
Symtom	6
Patofysiologi.....	7
Patologiska förändringar	7
Makroskopiska förändringar	7
Mikroskopiska förändringar	8
Remodulering och förändringar av jonkanaler.....	9
Behandling och prognos.....	10
Differentialdiagnoser.....	11
Diskussion	11
Referenslista	14

SAMMANFATTNING

Förmaksflimmer är den vanligaste arytmien hos häst. Syftet med uppsatsen är att redogöra för patologiska förändringar vid förmaksflimmer samt försöka klargöra vad som avgör prognos och recidivering vid behandling med kinidinsulfat och transvenös elkonvertering. Förmaksflimmer innebär att förmaken depolariseras snabbt och oregelbundet, dessa ektopiska impulser upprätthålls av reentry-vågor. Pumpkraften i förmaken sänks, men eftersom en stor del av kammaruppfyllningen sker passivt påverkas inte pumpkapaciteten i vila. Däremot minskar cardiac output när hjärtfrekvensen ökar eftersom tiden för kammaruppfyllning minskar. Hos andra djurslag orsakar förmaksflimmer takykardi redan i vila, men ej hos häst. Det är en relativt vanlig orsak till nedsatt prestationsförmåga vilket ofta är det enda symtomet, men dyspné, epistaxis och cirkulatorisk kollaps kan också förekomma. Många hästar som ej ska maxprestera är dock helt utan symtom och arytmien kan då upptäckas av en slump vid klinisk undersökning.

Sjukdomen orsakar patologiska förändringar, både makroskopiskt och mikroskopiskt. Makroskopiskt ses lesioner med fibros i ett eller båda förmaken och perikardit. Klaffinsufficiens är vanligare hos hästar med förmaksflimmer än hos friska individer, men förekommer inte alltid. De vanligaste mikroskopiska förändringarna vid förmaksflimmer är cellulär infiltration, framförallt lymfocyter, och fibrösa förändringar. Strukturell remodelering i form av t.ex. myolys eller tecken på apoptos förekommer hos både människa och get vid förmaksflimmer, men det är omdiskuterat huruvida det förekommer hos häst. Däremot har det visats att elektrisk remodelering förekommer hos häst. Det innebär ett förändrat uttryck och funktion hos vissa jonkanaler, t.ex. en nedreglering av L-typ Ca^{2+} -kanaler. Nedregleringen är en autoskyddsmekanism som ska skydda kardiomyocyterna från ökad kalciumkoncentration eftersom höga kalciumkoncentrationer är toxiskt och snabbare förmaksfrekvens, som vid förmaksflimmer, ökar kalciumkoncentrationen i kardiomyocyterna. Inom humanmedicinen har det visat sig att elektrisk remodelering bidrar till tidig recidivering efter konvertering, progressiv läkemedelsresistens vid långvarigt förmaksflimmer och progression från paroxysmalt till persisterande och permanent förmaksflimmer.

Förmaksflimmer kan behandlas farmakologiskt eller med transvenös elkonvertering. Upp emot 90 % av fallen går att konvertera till normal sinusrytm, men de som konverterat kan recidivera. Studier har gjort kopplingar mellan hjärtsvikt och/eller kraftiga blåsljud och sämre prognos. I övrigt är de kliniska symtomen inte avgörande för behandlingsresultatet eller kopplat till patologiska förändringar. Idag går alltså inte att kliniskt skilja mellan behandlingsbara och icke-behandlingsbara fall av förmaksflimmer hos häst förutom att testa olika behandlingar. Oavsett val av behandling finns risk för biverkningar och dödsfall vid behandling har förekommit.

SUMMARY

Atrial fibrillation is the most common arrhythmia in horses. The purpose of this thesis is to outline pathological changes associated with atrial fibrillation, and try to elucidate what determines prognosis and recurrence during treatment with quinidine sulfate and transvenous cardioversion. During atrial fibrillation, depolarization waves are spread in a rapid and chaotic manner over the atrial myocardium. These ectopic impulses are maintained by re-entry wavelets. Atrial contraction function is lost, but as a large amount of the ventricular filling is passive, the heart's pump capacity is not affected at rest. Contrariwise, cardiac output is reduced as the heart rate is increased, due to the reduced time for ventricular filling. In other mammals, atrial fibrillation usually causes tachycardia even in rest, but not in horses. Atrial fibrillation is a relatively common cause of reduced performance capacity, which often is the only symptom, but dyspnea, epistaxis and circulatory collapse can occur. In horses used for less intense athletic work atrial fibrillation can occur without any symptoms and can be an incidental finding.

The arrhythmia causes pathological changes, macroscopically as well as microscopically. Macroscopically lesions with fibrosis in one or both atria and pericarditis can be found. Valve regurgitation is more common in horses with atrial fibrillation than in healthy individuals, but is not always present. The most common microscopically findings are cellular infiltration, especially lymphocytes, and myocardial fibrosis. Structural remodeling e.g. myolysis and signs of apoptosis occurs in humans and goat models of atrial fibrillation, it is debated whether it occurs in horses or not. However, it has been found that electrical remodeling occurs in horses. Electrical remodelling alters ion channel expression and/or function e.g. downregulation of L-type Ca^{2+} -channels. The downregulation is an autoprotection mechanism that reduces Ca^{2+} -entry, as high concentrations of Ca^{2+} in the cardiomyocytes is toxic. In humans, it has been shown that electrical remodelling contributes to early recurrence after cardioversion, progressive drug resistance of long-lasting atrial fibrillation and progression from paroxysmal to more persistent forms of atrial fibrillation.

Atrial fibrillation can be treated pharmacologically or by transvenous electrical cardioversion. Around 90 % of the cases can be converted to normal sinus rhythm, but even if the cardioversion is successful the patients can relapse. Connections have been made between congestive heart failure and/or severe heart murmur and poorer prognosis. Otherwise, clinical symptoms are not crucial treatment results or pathological changes. Today is not possible to clinically distinguish between treatable and non-treatable cases of atrial fibrillation in horses, except testing various treatments. Regardless of the choice of treatment, there is a risk of adverse effects and during treatments deaths has occurred.

INLEDNING

Förmaksflimmer är den vanligaste arytm hos häst (Leroux *et al.*, 2013). Det är en relativt vanlig orsak till nedsatt prestationsförmåga hos högpresterande hästar, vilket ofta är enda symtomen (Deegen & Buntenkötter, 1976). Ibland förekommer även epistaxis och dyspné (Rose & Davies, 1977; Deem & Fregin, 1982). Samtidigt är många hästar asymtomatiska och flimret upptäcks som bifynd (Deegen & Buntenkötter, 1976). Många hästar som inte är högpresterande påverkas inte, men när det gäller högpresterande hästar är det en ekonomisk förlust och fara för både häst och ryttares liv eftersom det finns hästar med förmaksflimmer som kollapsat vid ansträngning (Deem & Fregin, 1982). Förmaksflimmer kan behandlas farmakologiskt, med t.ex. kinidinsulfat, eller med transvenös elkonvertering. Upp emot 90 % av fallen med förmaksflimmer kan konverteras till normal sinusrytm, men 15-40 % av de hästar som konverterats recidiverar (Reef *et al.*, 2014).

Syftet med denna uppsats är att redogöra för de patologiska förändringar som förmaksflimmer ger upphov till samt försöka klargöra vad som avgör prognos och recidivering vid behandling med kinidinsulfat och transvenös elkonvertering.

MATERIAL OCH METODER

Litteratursökningen har främst gjorts i databaserna Web of Science, Scopus och PubMed med sökorden ("atrial fibrillation") AND (horse* OR equine) AND (patho*). Bland referenser i artiklar har ytterligare källor hittats, liksom databasens föreslagna relaterade artiklar. Även faktaböcker om anatomi, fysiologi och hästkardiologi har använts.

LITTERATURÖVERSIKT

Hjärtats anatomi

Hjärtat är i huvudsak uppbyggt av hjärtmuskelceller, myokard, och är uppdelat i fyra hålrum: höger förmak, vänster förmak, höger kammare och vänster kammare. Hjärtat omsluts av en dubbelsidig hjärtsäck, pericardium. Allra ytterst sitter hjärtsäckens bindvävsdel, *pericardium fibrosum*. Sedan kommer *pericardium serosum* som bildar två blad:

- *Lamina parietalis*: yttre skikt som fäster på *pericardium fibrosum*
- *Lamina visceralis*: inre skikt, kallas också epicardium

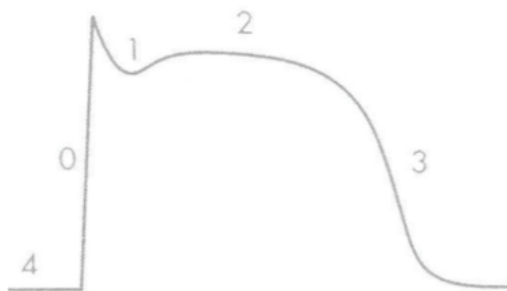
Inne i hjärtats olika hålrum finns ett tunt, glatt vävnadsskikt som heter endocardium.

Vena cava mynnar i höger förmak. Syrefattigt blod som kommer in i höger förmak passerar sedan trikuspidalisklaffarna till höger kammare. Därifrån passerar det pulmonalisklaffarna ut i lungartären och förbi lungorna där blodet syresätts. Det syresatta blodet tar sig via lungvenerna till vänster förmak, passerar mitralisklaffarna till vänster kammare och sedan förbi aortaklaffarna och ut i aorta (König & Liebich, 2014).

Hjärtats fysiologi

Hjärtat består av två typer av hjärtmuskelceller: kontraktile celler och pacemakerceller. De flesta myokardceller är kontraktile celler, ungefär 99 %. Pacemakercellerna är koncentrerade till specifika områden i hjärtat som ingår i hjärtats retledningssystem som består av sinusknutan, atrioventrikulärknutan (AV-knuta), hisskabunten och purkinjefibrer (Sjaastad *et al.*, 2010). Hjärtmuskelceller har en potentialdifferens över cellmembranet, membranets utsida är positivt laddat i förhållande till cellens insida. Det är framförallt koncentrationen av natrium- och kaliumjoner på membranets olika sidor som har betydelse för membranpotentialen (Kvart, uå). För att hjärtat ska kontrahera måste det stimuleras så att membranpotentialen når ett tröskelvärde (figur 1). Stimulering av kontraktile celler sker genom en depolariserande ström som går via gap junctions. Pacemakercellerna genererar aktionspotentialer spontant genom långsam depolarisering tills tröskelvärdet uppnås, det kallas automaticitet. Automaticitet sker snabbast i sinusknutan, ett område i höger förmak vid *vena cava cranialis* mynning. Det sker även på andra ställen i hjärtats retledningssystem, men långsammare så normalt hinner aldrig tröskelvärdet uppnås. Det är alltså sinusknutan som normalt bestämmer hjärtats rytm. Depolariseringen sprids cell för cell till AV-knuta och sedan via hisskabunten med dess höger- respektive vänsterskäkel som sedan delar upp sig i purkinjefibrer genom myokardet. Depolarisering i kamrarna sker så snabbt att det sker en i princip simultan kontraktion av hela kammarmuskeln. Skulle sinusknutan vara ur funktion kommer andra delar i retledningssystemet utlösa aktionspotentialer och ta över som pacemaker för hjärtat (Sjaastad *et al.*, 2010).

Hjärtmuskelcellernas aktionspotential och jonflöden:



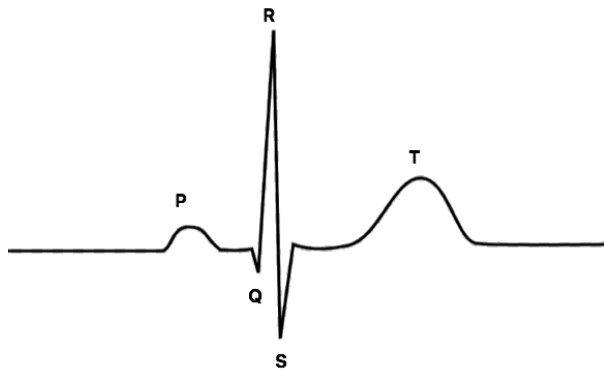
Figur 1. Aktionspotentialens olika faser.
Clarence Kvart.

- Fas 0: depolariseringsfas, Na^+ -kanaler öppnas och Na^+ strömmar in i cellen
- Fas 1: partiell depolarisering, Na^+ -kanaler inaktiveras
- Fas 2: plåtafas, Na^+ -jonerna triggas spänningsberoende kalciumkanaler som öppnas och Ca^{2+} flödar in i cellen
- Fas 3: repolarisering, spänningsberoende K^+ -kanaler öppnas och K^+ -joner strömmar ut

Kliniskt mäts inte varje cells aktionspotential utan istället används elektrokardiografi (EKG) för att få en uppfattning om hjärtats elektriska aktivitet. Ett EKG mäter potentialskillnader, utslaget går uppåt när utsidan är positiv i relation till insidan (figur 2). Det ger upphov till olika vågor:

- P-våg: representerar förmakens depolarisering vilket leder till kontraktion i förmaken.
- Q-våg: initiala negativa utslaget under kammardepolariseringen, föregår första positiva utslaget
- R-våg: första positiva utslaget under kammardepolariseringen
- S-våg: första negativa utslaget under kammardepolariseringen som följer första positiva utslaget
- T-våg: representerar repolariseringen av kamrarna, återuppladdningen

QRS-komplexet representerar kamrarnas depolariseringsvåg som startar kammarkontraktion och P-Q-sträckan motsvarar överledningstiden mellan förmak och AV-knutan.



Figur 2. Normalt EKG. De-Pta_segment.png av CardioNetworks via Wikimedia Commons [CC BY-SA 3.0] Modifierad av Nikita Durchbach

Förmaksflimmer

Vid förmaksflimmer sker depolariseringen av förmaken snabbt, oregelbundet och okontrollerat (Sjaastad *et al.*, 2010). Det kallas ektopiska impulser och upprätthålls genom reentry-vågor (Allessie *et al.*, 2001). Förmakets pumpkraft försämras till följd av osynkroniserade kontraktioner av muskelcellerna. Hjärtats pumpkapacitet påverkas inte så mycket eftersom den mesta kammaruppfyllningen sker passivt (Sjaastad *et al.*, 2010), men hästar som ska maxprestera, så som trav- och galopphästar, kan påverkas (Deem & Fregin, 1982; Reef *et al.*, 1988). De flesta fallen har normal kammarfrekvens i vila, många har inga tecken på hjärtinsufficiens eller någon påverkan på allmäntillståndet i vila. Hundar och människor som lider av förmaksflimmer har ofta en takykardi, men hästar har ofta en vilopuls som nästan är helt normal. Det beror troligen på att hästars hjärta i hög grad påverkas av vagustonen som blockerar AV-knutans konduktion av de onormala förmaksimpulserna (Deem & Fregin, 1982). Hjärtfrekvensen hos hästar med förmaksflimmer i samband med ansträngning ligger högt över det normala för en frisk häst

(Deegen & Buntenkötter, 1976). Drabbade hästar får en minskad cardiac output eftersom kammaruppfyllningen ej är maximal. Den höga hjärtfrekvensen som ofta ses i samband med förmaksflimmer bidrar ytterligare eftersom tiden för kammaruppfyllning reduceras (Allen *et al.*, 2016).

Aktivering av AV-knutan vid förmaksflimmer sker i varierande intervaller och hjärtfrekvensen blir oregelbunden (Sjaastad *et al.*, 2010). Tiden mellan R-R-intervallen kommer alltså variera, men utseendet på QRS-komplexen är normal. P-vågor saknas och mellan QRS-komplexen kan snabb ”baseline fibrillation” ses, dessa kallas f-vågor (figur 3) (Menzies-Gow, 2001).



Figur 3. EKG vid förmaksflimmer. Clarence Kvart, modifierad av Nikita Durchbach.

Olika typer

Förmaksflimmer kan delas in i grupper beroende på bakomliggande orsak. Primärt förmaksflimmer innebär att det inte finns någon bakomliggande hjärtsjukdom och är vanligast hos häst. Sekundärt förmaksflimmer kommer till följd av en underliggande hjärtsjukdom (Reef *et al.*, 1988). Förmaksflimmer delas även in i tre olika kategorier beroende på duration. Paroxysmalt förmaksflimmer är självterminerande och pågår upp till en vecka. Persisterande förmaksflimmer har en duration på över 7 dagar och kräver aktiv terapi. Till sist hjälper inte behandlingen utan det har övergått i ett permanent eller kroniskt förmaksflimmer (De Clerq *et al.*, 2008).

Symtom

Symtomen hos hästarna varierar kraftigt. Från cirkulatorisk kollaps i samband med träning till så milda symtom att hästägaren inte ens märkt något, utan förmaksflimret upptäcks av en slump (Deegen & Buntenkötter, 1976; Deem & Fregin, 1982). Det vanligaste symtomet är träningsintolerans och att djurägaren märker att hästen blir trött snabbare än normalt. Ibland förekommer även epistaxis och dyspné (Rose & Davies, 1977; Deem & Fregin, 1982). Många hästar som inte är högpresterande påverkas inte (Deem & Fregin 1982).

Patofysiologi

Från humanmedicinen är det känt att förmaksflimmer triggas av ektopiska hjärtslag, bradykardi eller annan arytm. Dessa kan starta reentry-vågor som, om de sprider sig genom båda förmaken, kan interagera med anatomiska och/eller funktionella hinder och fragmenteras vilket ger upphov till nya vågor. Vågorna kan istället slås samman med varandra, nå förmakets gräns eller stöta på myokard som är i refraktärperioden och dö ut (Allessie *et al.*, 2001). För att förmaksflimret ska kvarstå krävs ett visst antal vågor, om vågorna blir för få kan förmaksflimret vara snabbt övergående. Ju fler vågor desto mindre är sannolikheten att de ska dö ut samtidigt och desto stabilare blir flimret. Antalet vågor beror främst på förmakets storlek och våglängden (De Clercq, 2008a). Det är troligt att paroxymalt förmaksflimmer övergår i permanent genom remodulering som orsakas av arytmn själv och/eller underliggande hjärtsjukdom (Iwasaki *et al.*, 2011).

Vid en studie på ponnyer med långvarigt rytmstyrningsinducerat förmaksflimmer kunde ingen signifikant försämring av sinusknutans funktion observeras, men adekvat metod för att mäta funktionen saknas för häst. Som ett resultat av långvarigt rytmstyrningsinducerat förmaksflimmer, upprätthöll de tidigare friska förmaken längre paroxysmer av förmaksflimmer. Det kan delvis förklaras av förkortat refraktärperiod, som leder till förkortade våglängder. Efter konvertering till sinusrytm var normal anpassning till förändringar i hjärtfrekvens återställd inom 10 dagar. I studien noterades gradvis förstoring av förmaken. Till följd av förmaksflimret minskade trycket i förmaken under maximal förmakskontraktion (van Loon, 2001).

Patologiska förändringar

Makroskopiska förändringar

I en studie av Else och Holmes (1971) obducerades 45 hästar med förmaksflimmer, 36 hästar hade stora lesioner i förmaken. Av dessa hade 56 % stora lesioner i vänster förmak, 19 % i höger förmak och 25 % hade stora lesioner i båda förmaken. De klassificerade lesionerna i sex olika grupper:

- Multifokal fibros: den mest observerade typen. Oregelbunden blek yta av fibrös vävnad, oftast inte mer än 2 cm i diameter.
- Diffus fibros: Den näst vanligaste typen, fibrös omvandling av myokardet var utspritt. I två fall var hela myokardet ersatt av fibrös vävnad vilket resulterade i att förmaket var dilaterat och slapt.
- Förtunning och fibros: i vissa förmak med områden av diskret fibros var de drabbade delarna av myokardet markant förtunnat och i extrema fall var det nästan genomskinligt.
- Divertikel: en utvidgning av förmaksväggen som var mindre än 1 cm i diameter, i kombination med fibros och förtunning av det påverkade området. Det sågs i fyra fall. Resterande myokard var till synes normal.
- Dilatation: 12 hästar hade dilaterade förmak, vanligast var att endast vänster förmak var dilaterat.

- Inga lesioner: 9 av studiens 45 hästar visade inga stora lesioner, däremot hade dessa klafflesjoner i varierande grad.

Andra studier har visat multifokala lesioner i höger förmak (Kiryu *et al.*, 1974) och perikardit i vissa fall av förmaksflimmer, men även hos en del friska hästar. Perikarditen är oftast begränsad till förmaken, där epikardiet kan ha ett granulärt utseende (Holmes, 1987). I en stor studie med 106 hästar med förmaksflimmer hade 13 hästar ödem och/eller venös stas, vilket tyder på hjärtsvikt. Alla dessa dog eller avlivades och obduktion visade olika lesioner i hjärtat. Över 70 % av hästarna med blåsljud av grad III/ IV eller intensivare dog eller avlivades och alla hade lesioner i hjärtat. 5 hästar som aldrig konverterade till normal sinusrytm avlivades av annan orsak än hjärtsvikt, obduktion av 4 av dessa visade på endokardit, myokardit, myokardiell fibros och klaffinsufficiens (Deem & Fregin, 1982). Kliniska symtom är inte kopplat till de patologiska förändringarna (Morris & Fregin, 1982).

Mikroskopiska förändringar

De två basala och vanligaste mikroskopiska förändringarna vid förmaksflimmer är cellulär infiltration och fibrösa förändringar. Flera studier har visat att den cellulära infiltrationen främst består av lymfocyter (Else & Holmes, 1971; Holmes, 1987). Olika studier tyder också på ökad mängd makrofager (Holmes, 1987) och även fibroblaster (Else & Holmes, 1971). Denna reaktion är troligen en konsekvens av nedsatt kontraktilitet av förmakets myokard (Holmes, 1987). Avsaknaden av neutrofiler tyder på att det inte är någon pyogen infektion. Vid stor infiltration av lymfocyter förekommer ofta myokarddegeneration i det drabbade området (Else & Holmes, 1971). De fibrösa förändringarna är fokal myokardiell fibros med kollagenfibrer, fibroblaster och viss fettvävnad. Muskelfibrer intill kollagenfibrerna är atrofiska (Kiryu *et al.*, 1974). Inom humanmedicinen har fokal fibros tillsammans med inflammatoriska förändringar observerats i biopsier tagna i förmaken hos patienter med primärt förmaksflimmer, men ej hos patienter utan förmaksflimmer (Frustaci *et al.*, 1997).

Vissa studier tyder på att förmaksflimmer orsakar mikroskopiska förändringar i sinusknutan i form av myokardiell fibros och mikrovaskulära förändringar (Kiryu *et al.*, 1974). Else & Holmes (1971) observerade inte några förändringar i sinusknutans vävnad i jämförelse med friska hästar, och föreslog det som anledning till att det i vissa fall går att återställa normal sinusrytm. I nervvävnad förekommer multifokal förlust av parenkym (Kiryu *et al.*, 1974).

Lesioner i mitralisklaffarna hos friska hästar är dubbelt så vanligt som i trikuspidalisklaffarna medan mitralisklaffarna hos hästar med förmaksflimmer är påverkade nästan tre gånger så ofta som trikuspidalisklaffarna (Else & Holmes, 1971; Holmes, 1987). I en studie uppvisade 22.8% av hästar utan förmaksflimmer klafflesjoner, medan 84 % av hästarna med förmaksflimmer hade klafflesjoner. I mitralisklaffarna hos hästar med förmaksflimmer har endokardit med fibrös och

ödematös förtjockning observerats (Kiryu *et al.*, 1974), men förmaksflimmer leder inte alltid till klaffförändringar (Holmes, 1988).

Kiryu *et al.*, (1974) obducerade två fall. Fall 1 hade haft förmaksflimmer i 10 månader innan konvertering till sinusrytm och höll sinusrytmen i 2 år fram till avlivning, fall 2 hade diagnosticerat förmaksflimmer i 5 år utan konvertering till sinusrytm innan avlivning. De mikrovaskulära förändringarna var värre i fall 2 än i fall 1, både kvalitativt och kvantitativt. Fall 2 hade mer fettvävnad i lesionerna i förmaket än fall 1.

Remodellering och förändringar av jonkanaler

Efter fas 0 och fas 1 i hjärtmuskelcellernas aktionspotential kommer fas 2, platófasen och Ca^{2+} strömmar in genom L-typ Ca^{2+} -kanaler. Det aktiverar Ca^{2+} -frisättning från sarkoplastiska nätverket och kontraktion av kardiomyocyter i förmaket initieras (Heijman *et al.*, 2014). Snabbare förmaksfrekvens, som vid förmaksflimmer, ökar kalciumkoncentrationen i kardiomyocyterna. Höga kalciumkoncentrationer är toxiskt och som autoskyddsmekanism kommer cellerna nedreglera L-typ Ca^{2+} -kanaler. Förändrat uttryck och funktion av jonkanaler kallas elektrisk remodellering (Iwasaki *et al.*, 2011). Det minskar kalciumströmmen in i cellerna, vilket ger kortare aktionspotential, som i sin tur leder till kortare refraktärperiod (De Clercq *et al.*, 2008b). Elektrisk remodellering bidrar inom humanmedicinen till tidig recidivering efter konvertering, progressiv läkemedelsresistens vid långvarigt förmaksflimmer och progression från paroxysmalt till persisterande och permanent förmaksflimmer (Iwasaki *et al.*, 2011). Studier med experimentellt inducerat förmaksflimmer styrker teorin att när förmaksflimret väl startat orsakar det elektrisk remodulering i förmaket så det främjar sin egen persistens (van Loon, 2000).

Förändringar som t.ex. ackumulering av glykogen, myolys eller tecken på apoptos kallas strukturell remodulering och har setts hos både människa och get vid förmaksflimmer som pågått i över 5 veckor (De Clercq *et al.*, 2008a). I vilken grad strukturell remodulering förekommer hos häst är än så länge okänt (van Loon, 2001), men sådana förändringar kunde ej ses på ponnyer efter 6 månader med inducerat förmaksflimmer (De Clercq *et al.*, 2008a). Reaktiv interstitiell fibros separerar muskelbuntar och reparativ fibros ersätter döda kardiomyocyter. Det orsakar långsammare konduktion. Inom humanmedicinen orsakar fibrosen progression till permanent förmaksflimmer och skulle kunna vara både en terapeutisk angreppspunkt och en prediktor för behandlingssvar (Iwasaki *et al.*, 2011). Det är omdiskuterat huruvida fibros är en strukturell remodulering eller en orsak till förmaksflimmer (Platonov *et al.*, 2011).

Hästar kan ha en kontraktil dysfunktion i förmaken efter konvertering till normal sinusrytm. Detta tyder på elektrisk och strukturell remodulering, något som på människa förknippats med ökad risk för återfall. Det kan dessutom göra att den ökade träningstolleransen, som ska komma i samband med kardioversionen, försenas (Schwartzwald *et al.*, 2007).

Behandling och prognos

Förmaksflimmer kan behandlas farmakologiskt, med t.ex. kinidinsulfat, eller med transvenös elkonvertering (Reef *et al.*, 2014). Kinidin är en klass 1A antiarytmisk medicin som blockerar natriumkanaler, förlänger aktionspotentialtiden och refraktärperioden samt sänker konduktionshastigheten (Reef *et al.*, 1988). Bäst resultat erhålls på nyinsjuknade fall. Kinidinsulfat är toxiskt och kan orsaka biverkningar som t.ex. kolik, ataxi, diarré och hälla (Glendinning, 1965). Det ger hypotension och takykardi och ska därför inte administreras till hästar med hjärtsvikt (van Loon, 2001). I en studie av Morris & Fregin (1982) dog 5 % av hästarna vid behandling med kinidinsulfat, risk för dödsfall föreligger även vid transvenös elkonvertering (McGurrin *et al.*, 2005). Ston med förmaksflimmer kan producera föl, förlossningen verkar inte vara för stor påfrestning för hjärtat (Glendinning, 1965).

Det har inte utförts någon randomiserad studie för att jämföra dessa två behandlingar, men rapporter har visat att båda behandlingarna fungerar i 65-90% av fallen. Flera artiklar tyder på att risken för återfall är lika stor oavsett vilken av dessa två behandlingar som används, mellan 15 och 40 % (Reef *et al.*, 2014). Hästar kan bli helt återställda efter konvertering till normal sinusrytm och återfå normal prestationsförmåga (Rose & Davies, 1977). Risken för återfall ökar om hästen haft förmaksflimmer i över 4 månader innan konvertering till sinusrytm. De patologiska förändringar som setts i samband med förmaksflimmer är troligen en bidragande orsak till återfall efter konvertering till normal sinusrytm (Reef *et al.*, 1988). I en studie kunde inte några hästar med hjärtsvikt konverteras till normal sinusrytm med hjälp av kinidinsulfat. De kliniska symtomen var inte avgörande för behandlingsresultat, förutom vid hjärtsvikt eller kraftiga blåsljud (Morris & Fregin, 1982). Det går inte att kliniskt skilja mellan behandlingsbara och icke-behandlingsbara fall av förmaksflimmer hos häst förutom att testa olika behandlingar (Holmes, 1988).

Morris & Fregin (1982) observerade en signifikant skillnad i ålder, medelåldern var högre för den grupp som inte gick att konvertera till normal sinusrytm eller recidiverade inom 2 dygn jämfört med de hästar som gick att konvertera med hjälp av kinidinsulfat. Det var också en signifikant skillnad i duration mellan grupperna, hästar som inte gick att konvertera eller recidiverade inom 12 månader efter behandlingen hade haft symtom längre än som konverterades och höll normal sinusrytm i minst 12 månader. Det enda som skiljde grupperna vid den kardiiovaskulära undersökningen var frekvensen av grad III/IV-blåsljud, som var vanligare i gruppen som inte konverterade till normal sinusrytm eller recidiverade inom 12 månader än i gruppen med hästar som höll normal sinusrytm i över 12 månader. Denna skillnad var dock inte signifikant, men andra studier har visat ökad risk för recidivering vid mitralisinsufficiens (Decloedt *et al.*, 2015). Många hästar med förmaksflimmer och kraftiga blåsljud har visat sig ha stora klafflesjoner. Varken symtom, kliniska fynd eller dos av kinidinsulfat kan användas för att förutse vilka hästar som kommer recidivera till förmaksflimmer inom 12 månader efter den initiala konverteringen.

Ofta hade dessa hästar dock haft kliniska symtom längre än hästar som inte recidiverar till förmaksflimmer inom 12 månader (Morris & Fregin, 1982).

Hästar med kongestiv hjärtsvikt har dåliga överlevnadschanser och sämre konvertering till sinusrytm än övriga. Kongestiv hjärtsvikt är vanligt hos hästar med en underliggande hjärtsjukdom (Reef *et al.*, 1988). Inga hästar som hade hjärtsvikt gick att konvertera till normal sinusrytm med hjälp av kinidinsulfat i en studie av Morris och Fregin (1982). Nästan 20 % av de som konverterades med kinidinsulfat recidiverade, men många av de som höll normal sinusrytm blev fullt återställda och återgick till träning och tävling. Alla hästar som dog vid behandling med kinidinsulfat hade stora kardiella lesioner, det hade inte alla som dog vid elektriska defibrilleringsförsök (Deem & Fregin, 1982).

Differentialdiagnoser

Förmaksflimmer kan anses vara en ganska enkel arytm att diagnostisera i vila, men andra kombinationer av rytmrubbningar kan maskera flimret. Ibland kan andra arytmier misstas för förmaksflimmer. En kombination av andra gradens AV-block och ektopiska hjärtslag kan låta mycket likt förmaksflimmer hos häst. Omvänt kan hästar med förmaksflimmer och en något förhöjd vilopuls misstas som normala, men med ”tappade” hjärtslag, alltså andra gradens AV-block. För att säkerställa diagnosen förmaksflimmer måste ett EKG tas, gärna vid fysiskt arbete (Physick-Sheard, 2009). Vid auskultation kan paroxymalt förmaksflimmer misstas för sinusarytmi, även detta går att skilja med hjälp av EKG (van Loon, 2014).

DISKUSSION

Förmaksflimmer är en viktig arytm hos häst eftersom det är en vanlig orsak till nedsatt prestationsförmåga hos högpresterande hästar (Deegen & Buntenkötter, 1976). Hos häst är primärt förmaksflimmer vanligare än sekundärt förmaksflimmer, till skillnad mot många andra däggdjur inklusive människa (Reef *et al.*, 1988). Det är en fördel för prognosen, eftersom primärt förmaksflimmer är lättare att konvertera till normal sinusrytm än om det finns en bakomliggande hjärtsjukdom (Deem & Fregin, 1982).

Arytmin orsakar flera patologiska förändringar. Makroskopiskt kan fibros, förtunning, dilatation, lesioner och perikardit förekomma i förmaken. Flera av dessa förändringar kan dock förekomma även hos friska hästar. Endokardit, myokardit, myokardiell fibros och klaffinsufficiens har observerats vid obduktion av hästar som ej kunnat konverteras till normal sinusrytm (Deem & Fregin, 1982). Eftersom dessa förändringar även förekommer hos hästar som kunnat konverteras är inte närvaron av förändringar avgörande för behandlingsresultatet utan det är troligen en fråga om kvantitet och kvalitet. Mikroskopiskt är det framförallt cellulär infiltration och fibrösa

förändringar som karaktäriserar förmaksflimmer hos häst (Else & Holmes, 1971). Klafflesjoner förekommer mer frekvent hos hästar med förmaksflimmer än hos friska hästar, men även hos friska individer är det relativt vanligt (Kiryu *et al.*, 1974). Förmaksflimmer leder dock inte alltid till klaffförändringar (Holmes, 1988). Det är alltså svårt att fastställa någon exakt patologisk bild vid förmaksflimmer. Visar hästen tecken på hjärtsvikt eller har kraftiga blåsljud är prognosen dålig (Deem & Fregin, 1982), i övrigt går det inte att förutspå behandlingsresultatet utifrån de symtom hästen visar. Inte heller de patologiska förändringarna går att förutspå genom de kliniska symtomen (Morris & Fregin, 1982). Eventuellt föregår klafflesionerna arytmien eftersom det kan leda till förstörade förmak, det skulle också förklara varför hästar med blåsljud har sämre prognos.

Inom humanmedicinen har fokal fibros tillsammans med inflammatoriska förändringar observerats i biopsier tagna i förmaken hos patienter med primärt förmaksflimmer, men inte hos patienter utan förmaksflimmer (Frustaci *et al.*, 1997). Till strukturell remodulering hör förändringar som t.ex. ackumulering av glykogen, myolys eller tecken på apoptos. Det har setts hos människa vid förmaksflimmer, men sådana förändringar har ej kunnat visas på häst (De Clercq *et al.*, 2008a). Det är omdiskuterat huruvida fibros är en strukturell remodulering eller en orsak till förmaksflimmer. Enligt Iwasaki *et al.*, (2011) orsakar fibrosen, inom humanmedicinen, progression till permanent förmaksflimmer och skulle kunna vara både en terapeutisk angreppspunkt och en prediktor för behandlingssvar. Eventuellt skulle detta även kunna fungera på häst, speciellt användbart vore det att kunna minska mängden fibros eftersom den tros påverka risken för recidivering.

Inte hos någon av de 45 hästarna som obducerades i studien av Else & Holmes (1971) upptäcktes några förändringar i sinusknutans vävnad jämfört med friska hästar. Kiryu *et al.*, (1974) däremot såg förändringar i området för sinusknutan, men denna studie bestod dock av ett mindre material. Kanske skulle detta kunna bero på att alla hästar som diagnostiserats med förmaksflimmer inte har förmaksflimmer. För att säkerställa diagnosen krävs EKG, gärna under arbete (Physick-Sheard, 2009). Har veterinären inte tillgång till EKG ökar alltså risken för att hästen feldiagnosticeras. Mer troligt är att patologiska förändringar i sinusknutan kan förekomma, men inte alltid gör det. Det är dock anmärkningsvärt att inte någon av de 45 hästarna hade några förändringar i sinusknutan. Människor som lider av förmaksflimmer kan ha förändringar i sinusknutan, men har det inte alltid. Patienter med nystartat förmaksflimmer eller paroxysmalt förmaksflimmer har sällan förändringar (Hudson, 1960). Else & Holmes (1971) drar slutsatsen att det faktum att det i vissa fall går att återställa normal sinusrytm skulle kunna bero på att det inte fanns några patologiska förändringar i sinusknutan, men det stämmer inte med senare resultat då hästar med förändringar i sinusknutan konverterats till normal sinusrytm (Kiryu *et al.*, 1974). Att försöka hitta förändringar i sinusknutan för att försöka fastställa prognosen skulle annars vara en bra idé.

Elektrisk remodelering uppkommer som en autoskyddsmekanism vid förmaksflimmer och innebär förändrat uttryck eller funktion av jonkanaler (van Loon, 2000). Elektisk remodelering bidrar till att upprätthålla förmaksflimret och på humansidan har det kopplats till resistens vid farmakologisk behandling och recidivering (Iwasaki *et al.*, 2011). Det är troligt att det även gäller vid förmaksflimmer hos häst och det vore intressant med fler studier. Fibrotisering och elektrisk remodelering, verkar var en stor orsak till varför långvarigt förmaksflimmer är svårare att behandla än kortvarigt och med ökad risk för recidivering. Ett tänkbart scenario i framtiden är att via biopsier fastställa graden av remodelering, både elektrisk och strukturell, för att välja lämplig behandling och avgöra risken för recidivering.

Det finns rapporter om att upp emot 90 % av alla fall med förmaksflimmer gått att konvertera till normal sinusrytm vid behandling med kinidinsulfat eller transvenös elkonvertering. Mellan 15-40 % av de hästar som går att konvertera till normal sinusrytm recidiverar (van Loon, 2010, Reef *et al.*, 2014). Med tanke på detta är det kanske mer intressant att kunna förutsäga vilka fall som kommer att recidivera eller inte, än om det kommer gå att konvertera till normal sinusrytm. I studien av Morris & Fregin (1982) kunde inga hästar med hjärtsvikt konverteras till normal sinusrytm med hjälp av kinidinsulfat, utan alla dog eller avlivades. Det tyder på att om en häst kommer till kliniken och har förmaksflimmer med en underliggande hjärtsvikt, kanske veterinären ska avråda från behandling. Varken symtom eller dos av kinidinsulfat kunnat användas för att förutse vilka hästar som skulle recidivera till förmaksflimmer inom 12 månader efter den initiala konverteringen. Det som noterades var dock att de som recidiverade ofta haft kliniska symtom under en längre tid än hästar som inte recidiverade till förmaksflimmer inom 12 månader. Dock ökar risken för recidivering om mitralisinsufficiens föreligger (Decloedt *et al.*, 2015).

Det skulle vara intressant med mer forskning för att försöka hitta metoder att bättre förutspå prognosen och avgöra vilka hästar som bör behandlas och vilka som det är för sent för. Eftersom över 70 % av hästarna som hade blåsljud av grad III/ IV eller intensivare dog eller avlivades bör veterinären fundera en extra gång innan denne rekommenderar hästägare att behandla. Frågan om behandling består av en ekonomisk del, men också risk för onödigt lidande hos hästen.

Hästar med förmaksflimmer påverkas olika mycket, är det en högpresterande häst bör den behandlas eftersom cardiac output minskar vilket kan leda både till minskad prestationsförmåga och kollaps (Deegen *et al.*, 1976; Deem & Fregin, 1982). Behandlingen innebär dock en risk, hästar kan dö vid behandling med både kinidinsulfat (Morris & Fregin, 1982) och transvenös elkonvertering (McGurrin *et al.*, 2005). Är det en värdefull häst, kanske ägaren hellre skulle låta den gå i avel. Ston klarar både dräktighet och förlossning trots förmaksflimmer (Glendinning, 1965). Något som är intressant att veta då är hur ärftligheten ser ut. Det finns begränsad forskning kring ärftlighet av förmaksflimmer hos häst publicerat, men Physick-Sheard (2014) fann data som tyder på att ärftlighet är en del av förmaksflimrets multifaktoriella etiologi. Inom humanmedicinen finns tankar om att använda fibros som en prediktor för behandlingssvar

(Iwasaki *et al.*, 2011) och fibros har kunnat observeras i biopsier tagna från förmak hos människa (Frustaci *et al.*, 1997). Biopsier från höger förmak och kammare kan tas från stående hästar (Decloedt *et al.*, 2015) och hästen behöver alltså inte sövas, vilket alltid är en risk. Det skulle alltså kanske kunna vara möjligt att utveckla något liknande för häst.

Prognosen för hästar med förmaksflimmer beror på om det finns någon underliggande hjärtsjukdom och hur allvarlig den i så fall är. Många hästar som har förmaksflimmer har minimalt med patologiska förändringar. Många av de som höll normal sinusrytm efter konvertering med kinidinsulfat blev fullt återställda och återgick till träning och tävling (Deem & Fregin, 1982). Är hästen fri från underliggande sjukdomar är det värt att försöka konvertera med kinidinsulfat helt enkelt.

Sammanfattningsvis kan det konstateras att förmaksflimmer hos häst ger upphov till en rad olika patologiska förändringar, både makroskopiskt och mikroskopiskt. Generellt är förändringarna värre ju längre tid hästen gått med obehandlat förmaksflimmer, men friska hästar kan ha flera av förändringarna som kan ses t.ex. fibros och klaffinsufficiens. Förmaksflimmer orsakar även elektriskt remodulering, något som verkar ha stor betydelse för upprätthållande av förmaksflimmer och behandlingsresultat. De kliniska symtomen är inte avgörande för prognosen, mer än vid hjärtsvikt och/eller blåsljud då prognosen är sämre.

REFERENSLISTA

- Allen, K. J., Young, L. E. & Franklin, S. H. (2016). Evaluation of heart rate and rhythm during exercise. *Equine Veterinary Education*, 28(2), pp 99–112.
- Allessie, M. A., Boyden, P. A., Camm, A. J., Kléber, A. G., Lab, M. J., Legato, M. J., Rosen, M. R., Schwartz, P. J., Spooner, P. M., Wagoner, D. R. V. & Waldo, A. L. (2001). Pathophysiology and Prevention of Atrial Fibrillation. *Circulation*, 103(5), pp 769–777.
- De Clercq, D., (2008b). *Pathophysiology and treatment of atrial fibrillation in horses*. Diss. Merelbeke, Belgium: Ghent University
- De Clercq, D., Decloedt, A., Sys, S. U., Verheyen, T., Van der Vekens, N. & van Loon, G. (2014). Atrial Fibrillation Cycle Length and Atrial Size in Horses with and without Recurrence of Atrial Fibrillation after Electrical Cardioversion. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(2), pp 624–629.
- De Clercq, D., Van Loon, G., Tavernier, R., Duchateau, L. & Deprez, P. (2008a). Atrial and Ventricular Electrical and Contractile Remodeling and Reverse Remodeling Owing to Short-Term Pacing-Induced Atrial Fibrillation in Horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 22(6), pp 1353–1359.

- Decloedt, A., Schwarzwald, C. C., De Clercq, D., Van der Vekens, N., Pardon, B., Reef, V. B. & van Loon, G. (2015). Risk Factors for Recurrence of Atrial Fibrillation in Horses After Cardioversion to Sinus Rhythm. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 29(3), pp 946–953.
- Deegen, E. & Buntenkötter, S. (1976). Behaviour of the Heart Rate of Horses with Auricular Fibrillation during Exercise and after Treatment. *Equine Veterinary Journal*, 8(1), pp 26–29.
- Deem, D. & Fregin, G. (1982). Atrial-Fibrillation in Horses - a Review of 106 Clinical Cases, with Consideration of Prevalence, Clinical Signs, and Prognosis. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 180(3), pp 261–265.
- Else, R. W. & Holmes, J. R. (1971). Pathological changes in atrial fibrillation in the horse. *Equine veterinary journal*, 3(1), pp 56–64.
- Frustaci, A., Chimenti, C., Bellocci, F., Morgante, E., Russo, M. A. & Maseri, A. (1997). Histological substrate of atrial biopsies in patients with lone atrial fibrillation. *Circulation*, 96(4), pp 1180–1184.
- Glendinning, S. (1965). The use of quinidine sulphate for the treatment of atrial fibrillation in twelve horses. *Veterinary Record*, 77(33), pp 951–960.
- Heijman, J., Voigt, N., Wehrens, X. H. T. & Dobrev, D. (2014). Calcium dysregulation in atrial fibrillation: the role of CaMKII. *Frontiers in Pharmacology*, 5, p 30.
- Holmes, J. R. (1987). *Equine cardiology. Vol. 3: Part 1, Cardiac murmurs, Vol. 3: Part 2, Cardiac pathology*. Bristol: School of Veterinary Science, University of Bristol.
- Holmes, J. R. (1988). *Equine cardiology. Vol. 4, Cardiac rhythm*. Bristol: School of Veterinary Science, University of Bristol.
- Hudson, R. E. B. (1960). THE HUMAN PACEMAKER AND ITS PATHOLOGY*. *British Heart Journal*, 22(2), pp 153–167.
- Iwasaki, Y., Nishida, K., Kato, T. & Nattel, S. (2011). Atrial Fibrillation Pathophysiology Implications for Management. *Circulation*, 124(20), pp 2264–2274.
- Kiryu, K., Amada, A., Kaneko, M. & Satoh, H. (1974). Atrial fibrillation in the horse: clinical and histopathological studies of two cases. II. Formal pathogenesis. *Experimental Reports of Equine Health Laboratory*, (11), pp 70–86.
- Kvart, C. (uå) *Kompendiematerial – EKG*. Opublicerat manuskript. Sveriges lantbruksuniversitet, Fysiologiska institutionen.

- König, H. E., Aurich, C. & Liebich, H.-G. (Eds) (2014). *Veterinary anatomy of domestic mammals: textbook and colour atlas ; with 53 tables*. 6. uppl. Stuttgart: Schattauer.
- Leroux, A. A., Detilleux, J., Sandersen, C. F., Borde, L., Houben, R. M. a. C., Al Haidar, A., Art, T. & Amory, H. (2013). Prevalence and Risk Factors for Cardiac Diseases in a Hospital-Based Population of 3,434 Horses (1994-2011). *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 27(6), pp 1563–1570.
- van Loon, G., Tavernier, R., Duytschaever, M., Fonteyne, W., Deprez, P. & Jordaens, L. (2000). Pacing induced sustained atrial fibrillation in a pony. *CANADIAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH-REVUE CANADIENNE DE RECHERCHE VETERINAIRE*, 64(4), pp 254–258.
- McGurrin, M. K. J., Physick-Sheard, P. W., Kenney, D. G., Kerr, C. & Hanna, W. J. B. (2005). Transvenous electrical cardioversion of equine atrial fibrillation: technical considerations. *Journal of Veterinary Internal Medicine / American College of Veterinary Internal Medicine*, 19(5), pp 695–702.
- Menzies-Gow, N. (2001). ECG interpretation in the horse. *In Practice*, 23(8), pp 454–459.
- Morris, D. & Fregin, G. (1982). Atrial fibrillation in horses: factors associated with response to quinidine sulfate in 77 clinical cases. *The Cornell veterinarian*, 72(4), pp 339–349.
- Patteson, M. (1999). Electrophysiology and arrhythmogenesis. I: Marr, C. ed. *Cardiology of the horse*. London: W.B. Saunders, ss. 51-69.
- Physick-Sheard, P. W. (2009) CARDIAC ARRHYTHMIAS AND PERFORMANCE IN THE HORSE – ARE ALL BETS OFF OR IS THERE TOO MUCH HYPE? NAVC Conference (ss. 225-227). Orlando, Florida 17-21 januari.
- Physick-Sheard, P., Kraus, M., Basrur, P., McGurrin, K., Kenney, D. & Schenkel, F. (2014). Breed predisposition and heritability of atrial fibrillation in the Standardbred horse: A retrospective case-control study. *Journal of Veterinary Cardiology*, 16(3), pp 173–184.
- Platonov, P. G., Mitrofanova, L. B., Orshanskaya, V. & Ho, S. Y. (2011). Structural Abnormalities in Atrial Walls Are Associated With Presence and Persistency of Atrial Fibrillation But Not With Age. *Journal of the American College of Cardiology*, 58(21), pp 2225–2232.
- Reef, V. b., Bonagura, J., Buhl, R., McGurrin, M. k. j., Schwarzwald, C. c., van Loon, G. & Young, L. e. (2014). Recommendations for Management of Equine Athletes with Cardiovascular Abnormalities. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 28(3), pp 749–761.

- Reef, V. B., Levitan, C. W. & Spencer, P. A. (1988). Factors Affecting Prognosis and Conversion in Equine Atrial Fibrillation. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, 2(1), pp 1–6.
- Rose, R. J. & Davis, P. E. (1977). Treatment of atrial fibrillation in three racehorses. *Equine Veterinary Journal*, 9(2), pp 68–71.
- Schwarzwald, C. C., Schober, K. E. & Bonagura, J. D. (2007). Echocardiographic evidence of left atrial mechanical dysfunction after conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm in 5 horses. *Journal of Veterinary Internal Medicine/American College of Veterinary Internal Medicine*, 21(4), pp 820–827.
- Sjaastad, Ø. V., Sand, O. & Hove, K. (2010). *Physiology of domestic animals*. 2. ed. Oslo: Scandinavian Veterinary Press
- van Loon, G., (2001). *Atrial pacing and experimental atrial fibrillation in equines*. Diss. Merelbeke, Belgium: Ghent University
- van Loon, G., Tavernier, R., Duytschaever, M., Fonteyne, W., Deprez, P. & Jordaens, L. (2000). Pacing induced sustained atrial fibrillation in a pony. *CANADIAN JOURNAL OF VETERINARY RESEARCH-REVUE CANADIENNE DE RECHERCHE VETERINAIRE*, 64(4), pp 254–258.
- Van Loon, G., Duytschaever, M., Tavernier, R., Fonteyne, W., Jordaens, L. & Deprez, P. (2002). An equine model of chronic atrial fibrillation: Methodology. *Veterinary Journal*, 164(2), pp 142–150.
- Wijffels, M. C. E. F., Kirchhof, C. J. H. J., Dorland, R. & Allessie, M. A. (1995). Atrial Fibrillation Begets Atrial Fibrillation A Study in Awake Chronically Instrumented Goats. *Circulation*, 92(7), pp 1954–1968.